



Eur päisches
Patentamt

Eur pean
Patent Office

Office européen
des brevets

REC'D 11 NOV 1999

WIPO PCT

09/806844

EP 99 17313

4

Bescheinigung Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

98811006.0

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

Alette Fiedler

A. Fiedler

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE, 16/07/99
LA HAYE, LE



Blatt 2 d r B scheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.: **98811006.0**
Demande n°:

Anmeldetag:
Date of filing: **09/10/98**
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.
4057 Basel
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Hydroxystilbenverbindungen als mikrobizide Wirksubstanzen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: Tag: Aktenzeichen:
State: Date: File no.
Pays: Date: Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:
A01N31/08, A61K7/48, A61K7/06

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

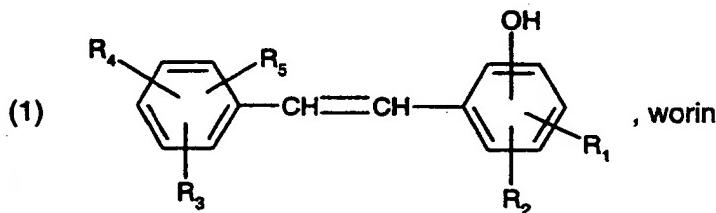
Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

- 1 -

Hydroxystilbenverbindungen als mikrobizide Wirkstoffe

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Hydroxystilbenverbindungen als mikrobizide Wirkstoffe.

Die erfindungsgemäss eingesetzten Hydroxystilbenverbindungen entsprechen der Formel



R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₆-Alkyl, C₁-C₁₆-Alkoxy, Phenyl; C₁-C₃-Phenylalkyl; C₆-C₁₀-Aryloxy, Amino, Mono-C₁-C₅-Alkylamino, Di-C₁-C₅-Alkylamino, oder -NO₂,

bedeuten.

C₁-C₁₆-Alkyl sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste wie z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Amyl, Isoamyl oder tert. Amyl, Heptyl, Octyl, Isooctyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tetradecyl, Pentadecyl oder Hexadecyl.

C₁-C₁₆-Alkoxy bedeutet z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sek. Butoxy, tert. Butoxy, Amyloxy, Isoamyloxy oder tert. Amyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Isooctyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy, Dodecyloxy, Tetradecyloxy, Pentadecyloxy oder Hexadecyloxy.

C₆-C₁₀-Aryloxy bedeutet Phenoxy oder Naphthoxy.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

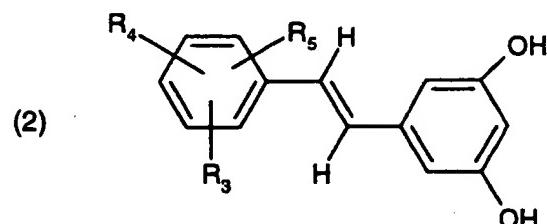
Die erfindungsgemäss verwendeten Hydroxystilbene können als E-Isomere oder als Z-Isomere vorliegen. Vorzugsweise liegen sie als E-Isomere vor.

Interessante Verbindungen, die erfindungsgemäss verwendet werden, sind Dihydroxystilbene, d.h. Verbindungen der Formel (1), worin

- 2 -

R₁ und R₂ Hydroxy
bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel



worin

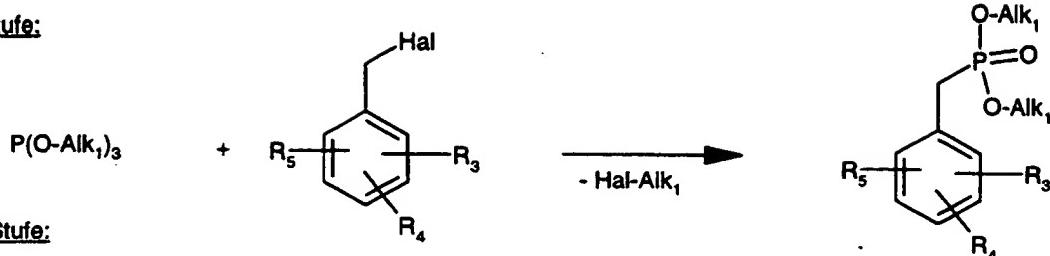
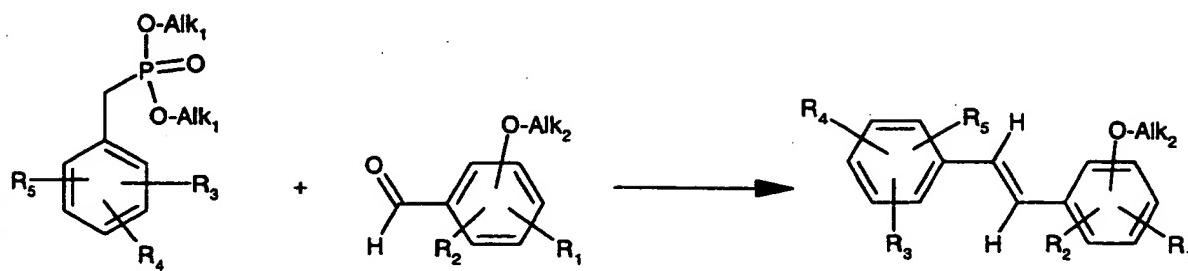
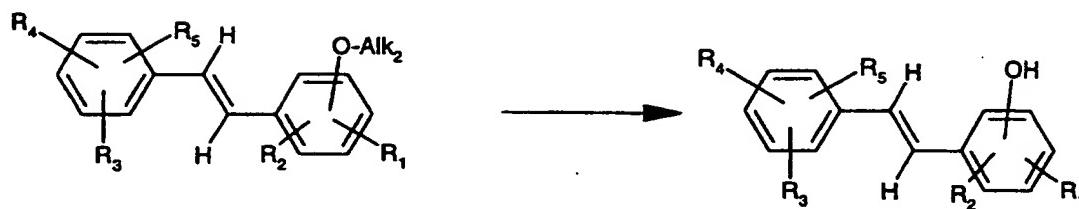
R₃, R₄ und R₅ die in Formel (1) angegebene Bedeutung haben, und ganz besonders solche Verbindungen der Formel (2), worin R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff bedeuten.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (1) erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Umsetzung eines Alkylphosphits, wie z.B. Triethylphosphit mit einem Benzylhalogenid, vorzugsweise Benzylbromid. Man erhält die Phosphonatzwischenstufe (1. Stufe).

Anschliessend setzt man die Phosphonatzwischenstufe mit einem Alkoxybenzaldehyd um (2. Stufe). Die anschliessende Dealkylierung (3. Stufe) erfolgt nach üblichen Methoden.

Der gesamte Reaktionsablauf lässt sich folgendermassen darstellen:

- 3 -

1. Stufe:2. Stufe:3. Stufe:

Nähere Einzelheiten für diese Reaktion sind der Can. J. Chem **48**, 1554 (1970) zu entnehmen.

Die erfindungsgemäss eingesetzten Hydroxystilbenverbindungen zeigen ausgeprägte antimikrobielle Wirkung, insbesondere gegen pathogene grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Bakterien der Hautflora, wie z.B. *Corynebacterium xerosis* (Bakterien, die Körpergeruch verursachen), ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze. Sie eignen sich daher insbesondere zur Desinfektion der Haut und Schleimhäute sowie Hautanhangsgebilden (Haare), ganz besonders zur Hände- und Wunddesinfektion.

Sie sind daher auch geeignet als antimikrobielle Wirksubstanz in Körperpflegemitteln, wie z.B. Shampoos, Badezusätzen, Haarpflegemitteln, flüssigen und festen Seifen (auf Basis synthetischer Tenside und Salze von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren),

- 4 -

Lotionen und Cremes, Deodorantien, anderen wässrigen oder alkoholischen Lösungen, z.B. Reinigungslösungen für die Haut, feuchte Reinigungstücher, Ölen oder Pudern.

Einen weiteren Erfindungsgegenstand bildet daher ein Körperpflegemittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (1) sowie kosmetisch verträgliche Träger- oder Hilfsstoffe.

Das erfindungsgemäße Körperpflegemittel enthält 0,01 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Hydroxystilbenverbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

Je nachdem, in welcher Form das Körperpflegemittel vorliegt, weist es neben der Hydroxystilbenverbindung der Formel (1) noch weitere Bestandteile auf, wie z.B. Sequestriermittel, Farbstoffe, Parfümöl, Verdickungs- bzw. Festigungs (Konsistenzregler)-mittel, Emmollients, UV-Absorber, Hautschutzmittel, Antioxidantien, die mechanischen Eigenschaften verbessende Additive wie Dicarbonsäuren und/oder Al-, Zn-, Ca-, Mg-Salze von C₁₄-C₂₂-Fettsäuren und gegebenenfalls Konservierungsmittel.

Das erfindungsgemäße Körperpflegemittel kann als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion, als alkoholische oder alkoholhaltige Formulierung, als vesikulare Dispersion eines ionischen oder nichtionischen amphiphilen Lipids, als Gel, fester Stift oder als Aerosol-Formulierung formuliert werden.

Als Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsion enthält der kosmetisch verträgliche Hilfsstoff vorzugsweise 5 bis 50% einer Ölphase, 5 bis 20% eines Emulgators und 30 bis 95 % Wasser. Die Ölphase kann dabei irgendein für kosmetische Formulierungen geeignetes Öl enthalten, wie z.B. ein oder mehrere Kohlenwasserstofföle, ein Wachs, ein natürliches Öl, ein Silikon-Öl, einen Fettsäureester oder einen Fettalkohol. Bevorzugte Mono- oder Polyole sind Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Hexylenglycol, Glycerin und Sorbitol.

Eine antimikrobielle Seife hat z.B. folgende Zusammensetzung:

0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1)

0,3 bis 1 Gew.-% Titandioxid,

0 bis 10 Gew.-% Stearinsäure

- 5 -

ad 100% Seifengrundlage, wie z.B. die Natriumsalze der Talgfett- und Kokosfettsäure oder Glycerine.

Ein Shampoo hat z.B. die folgende Zusammensetzung:
0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
12,0 Gew.-% Natrium-Laureth-2-sulfat,
4,0 Gew.-% Cocamidopropylbetain,
3,0 Gew.-% NaCl und
Wasser ad 100%.

Ein Deodorant hat z.B. die folgende Zusammensetzung:
0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
60 Gew.-% Ethanol,
0,3 Gew.-% Parfümöl, und
Wasser ad 100 %.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäss verwendeten Hydroxystilbenverbindungen der Formel (1) für die Behandlung von textilen Fasermaterialien. Es handelt sich dabei um ungefärbte und gefärbte oder bedruckte Fasermaterialien z.B. aus Seide, Wolle, Polyamid oder Polyurethanen, und insbesondere um cellulosehaltige Fasermaterialien aller Art. Solche Fasermaterialien sind beispielsweise natürliche Cellulosefasern, wie Baumwolle, Leinen, Jute und Hanf, sowie Zellstoff und regenerierte Cellulose. Bevorzugt geeignete textile Fasermaterialien sind aus Baumwolle.

Weiterhin finden die Verbindungen der Formel (1) Verwendung in Wasch- und Reinigungsformulierungen, wie z.B. in Flüssig- und Pulverwaschmitteln oder Weichspülem.

Die erfindungsgemäss eingesetzten Hydroxystilbenverbindungen eignen sich auch zur antimikrobiellen Ausrüstung von Kunststoffen, wie z.B. Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Polycarbonat, Latex etc.. Einsatzbereiche dafür sind z.B. Fußbodenbeläge, Kunststoffbeschichtungen, Kunststoffbehälter- und Verpackungsmaterialien; Küchen- und Badezimmer-Utensilien (z.B. Bürsten, Duschvorhänge, Schwämme und Badezimmertücher), Latex-Filtermaterialien (Luft- und Wasserfilter), Kunststoffartikel, die im medizinischen Bereich eingesetzt werden, wie z.B.

Verbandsmaterialien, Spritzen, Katheter etc., sog. "medical devices", Handschuhe und Matratzen.

Auch Papier, wie z.B. Hygienepapiere können mit den erfindungsgemässen Hydroxystilbenverbindungen antimikrobiell ausgerüstet werden.

Weiterhin können Nonwovens, insbesondere sogenannte Superabsorbents wie z.B. Windeln, Damenbinden, Dameneinlagen oder Tücher für den Hygiene- und Haushaltsbereich erfindungsgemäss antimikrobiell ausgerüstet werden.

Die Hydroxystilbenverbindungen können insbesondere auch in Haushalts- und Allzweckreinigern zur Reinigung und Desinfektion von harten Oberflächen eingesetzt werden.

Ein Reinigungsmittel hat z.B. folgende Zusammensetzung:
0,01 bis 5 Gew.-% der Verbindung der Formel (1),
3,0 Gew.-% Octylalkohol 4EO,
1,3 Gew.-% Fettalkohol C₈-C₁₀-Polyglucosid,
3,0 Gew.-% Isopropanol,
ad 100 % Wasser.

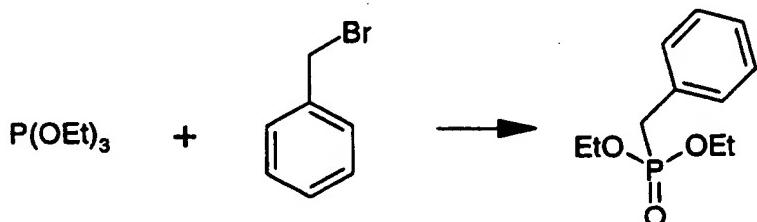
Neben der Konservierung von Kosmetik- und Haushaltsprodukten ist auch die Konservierung und antimikrobielle Ausrüstung von technischen Produkten möglich wie Papierbehandlungsfolten, Druckverdickern aus Stärke oder Celluloseabkömmlingen, Lacken und Anstrichfarben.

Die Hydroxystilbenverbindungen der Formel (1) eignen sich auch zur antimikrobiellen Holzbehandlung und antimikrobiellen Behandlung und Ausrüstung von Leder.

Die folgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung, ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

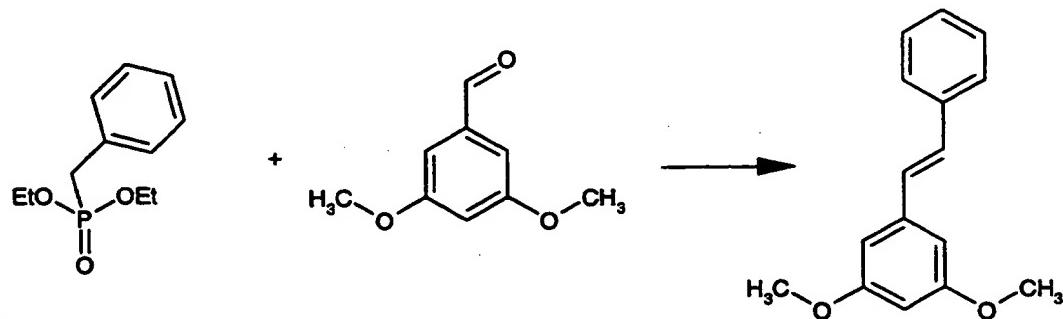
Beispiel 1: Herstellung von 3,5-Dihydroxystilben

1. Stufe:



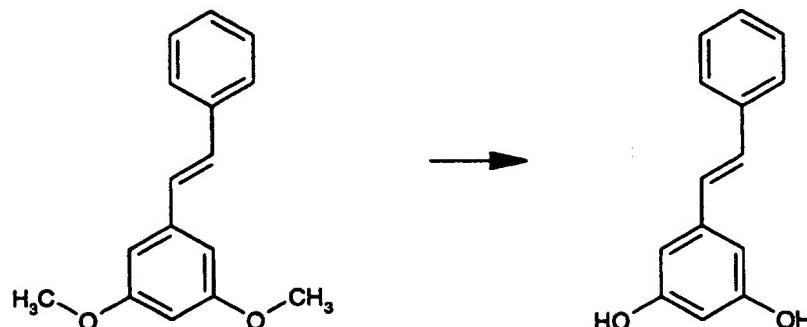
Man erhitzt die Mischung aus 51,3 g (0,3 mol) Benzylbromid und 79,1 g (0,5 mol) Triethylphosphit bis zur Beendigung der Gasentwicklung (3 h) auf 130°C. Der Überschuss an Triethylphosphit wird anschließend im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung verwendet werden.
Ausbeute: 60 g (0,29 mol; 96,6 % d.Th.)

2. Stufe:



Man versetzt die Lösung von 60 g (0,29 mol) rohem Diethylbenzylphosphonat in 415 ml wasserfreiem DMF bei 0°C mit 16,5 g (0,3 mol) Natriummethylat. Anschließend werden bei 0°C insgesamt 50,0 g (0,3 mol) 3,5-Dimethoxybenzaldehyd portionsweise zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur und 1 h Erhitzen unter Rückfluß wird das Produkt durch Zugabe von 660 ml Wasser/Methanol (Mischungsverhältnis 2:1) gefällt. Die Umkristallisation aus Wasser/Methanol (2:1) liefert 3,5-Dimethoxystilben als farblose Kristalle.
Ausbeute: 54,0 g (0,22 mol, 73,3 % d.Th.)

- 8 -

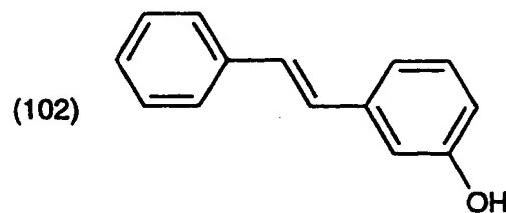
3. Stufe:

Zur Demethylierung wird die homogene Mischung von 54,0 g (0,22 mol) 3,5-Dimethoxy-stilben und 40,0 g (0,35 mol) Pyridinhydrochlorid 3 h auf ca. 165°C erhitzt. Anschließend trägt man die abgekühlte, ölige Reaktionsmasse in 1,2 l 2 N Salzsäure ein und isoliert das Rohprodukt durch Extraktion mit Diethylether. Die Umkristallisation aus Toluol liefert 3,5-Dihydroxystilben als schwachgelbes Pulver.

Ausbeute: 26,0 g (0,12 mol; 41,0 % d.Th.)

Beispiel 2:

Analog Beispiel 1 werden durch die Umsetzung von 20,0 g (0,12 mol) Benzylbromid, 38,9 g (0,23 mol) Triethylphosphit und 15,9 g (0,12 mol) 3-Methoxybenzaldehyd 7,0 g 3-Hydroxy-stilben, entsprechend der Formel



erhalten.

Beispiel 3: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) im Agardiffusionstest

Medium: Casein-Sojamehlpepton Agar (Merck)
* Sabouraud 4% Glucose-Agar (Merck)

Verdünnungsmedium: sterile 0,85% NaCl-Lösung

Testkeime: **Staphylococcus aureus ATCC 9144**
Corynebacterium xerosis ATCC 9144
Escherichia coli NCTC 8196
Pseudomonas aeruginosa CIP A-22
Candida albicans ATCC 10231
* **Aspergillus niger ATCC 6275**

Inkubation: 24 Stunden bei 37°C
* 3 Tage bei 28°C

Testlösung: Von allen Testsubstanzen werden 1%ige Stammlösungen in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt und in Verdünnungsreihen auf Endkonzentrationen von 1000 ppm bis 10 ppm verdünnt.

Testprinzip: 0,3 ml der jeweiligen Verdünnungsstufe werden mit 15 ml doch flüssigem Nährmedium gemischt. Nach Erstarren des Nährbodens werden von den Teststämmen punktweise je 10 µl der folgenden Keimverdünnung in 0,85 % NaCl-Lösung auf das Agarmedium aufgetragen:

| | |
|--|------------------|
| Staphylococcus aureus ATCC 9144 | 1:100-Verdünnung |
| Corynebacterium xerosis ATCC 9144 | 1:100-Verdünnung |
| Escherichia coli NCTC 8196 | 1:100-Verdünnung |
| Pseudomonas aeruginosa CIP A-22 | 1:100-Verdünnung |
| Candida albicans ATCC 10231 | 1:10-Verdünnung |
| * Aspergillus niger ATCC 6275 | 1:10-Verdünnung |

Die Platten werden während 24 Stunden bei 37°C bebrütet (A. niger 3 Tage bei 28°C) und anschliessend die höchste Verdünnung der Testsubstanz bestimmt, bei der gerade kein Wachs-

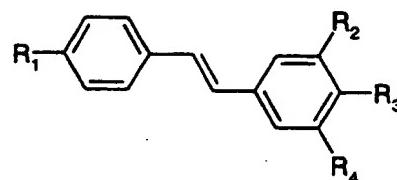
- 10 -

tum mehr beobachtet wird (entspricht MHK)

Die Ergebnisse zeigen eine starke antimikrobielle Aktivität der Testsubstanzen gegenüber gram-positiven und gram-negativen Bakterien sowie Pilzen.

Die Testergebnisse für die unten aufgeführten Verbindungen sind in Tabelle 1 aufgeführt:

- 11 -

Allgemeine Formel:

| <u>Verbindung der Formel</u> | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------------------------|----------------|
| (101) | H | OH | H | OH |
| (102) | H | OH | H | H |
| (103) | OH | OH | H | OH |
| (104) | H | H | N(CH ₃) ₂ | H |
| (105) | OH | H | H | H |
| (106) | OH | H | Cl | H |

Tabelle 1:

| <u>Keime</u> | <u>Verbindung der Formel (101)¹</u> | <u>Verbindung der Formel (102)²</u> | <u>Verbindung der Formel (103)³</u> | <u>Verbindung der Formel (104)⁴</u> | <u>Verbindung der Formel (105)⁵</u> | <u>Verbindung der Formel (106)⁶</u> |
|---------------|--|--|--|--|--|--|
| S. aureus | 100 | 100 | 600 | 300 | - | 10 |
| C. xerosis | - | - | 100 | -- | - | - |
| E. coli | 100 | 100 | 600 | -- | - | -- |
| P. aeruginosa | 1000 | -- | 600 | -- | - | -- |
| C. albicans | 100 | 100 | 600 | 600 | - | -- |
| A. niger | 100 | 10 | -- | -- | 10 | 600 |

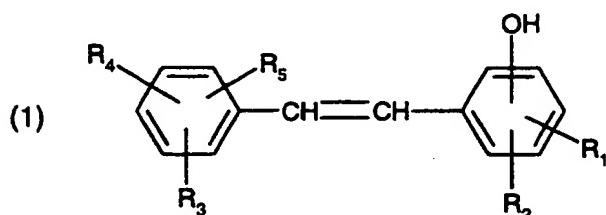
(Alle Werte MHK Konzentrationen in ppm)

- = nicht getestet

¹ Lösung EtOH² Lösung in DMSO³ Lösung in EtOH⁴ Lösung in DMSO⁵ Lösung in DMSO⁶ Lösung in DMSO

Patentansprüche

1. Verwendung von Hydroxystilbenverbindungen der Formel



worin

 R_1, R_2, R_3, R_4 und R_5 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₆-Alkyl,C₁-C₁₆-Alkoxy, Phenyl; C₁-C₃-Phenylalkyl; C₆-C₁₀-Aryloxy, Amino, Mono-C₁-C₅-Alkylamino, Di-C₁-C₅-Alkylamino, oder -NO₂,

bedeuten, zur antimikrobiellen Behandlung von Oberflächen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in den Formeln (1)

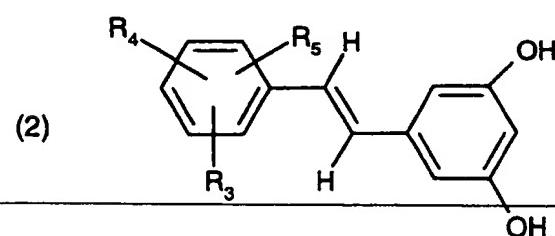
 R_1 und R_2 Hydroxy

bedeuten.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (1) in der E- oder Z-Form vorliegen.

4. Verwendung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formel (1) in der E-Form vorliegen.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel



verwendet werden, worin

 R_3, R_4 und R_5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (2) R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff bedeuten.

7. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur Desinfektion der Haut, Schleimhäute und Haare.

8. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur Behandlung von textilen Fasermaterialien.

9. Verwendung der Verbindung der Formel (1) in Wasch- und Reinigungsformulierungen.

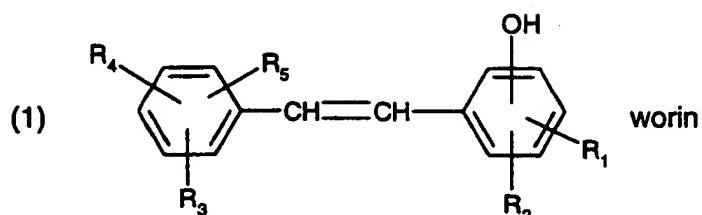
10. Verwendung der Verbindung der Formel (1) zur antimikrobiellen Ausrüstung von Kunststoffen, Papier, Nonwovens, Holz oder Leder.

11. Körperpflegemittel, enthaltend 0,01 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, der Verbindung der Formel (1) und kosmetisch verträgliche Hilfsstoffe.

- 14 -

Zusammenfassung

Beschrieben wird die Verwendung von Hydroxystilbenverbindungen der Formel



R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₁₆-Alkyl, C₁-C₁₆-Alkoxy, Phenyl; C₁-C₃-Phenylalkyl; C₆-C₁₀-Aryloxy, Amino, Mono-C₁-C₅-Alkylamino, Di-C₁-C₅-Alkylamino, oder -NO₂, bedeuten, als mikrobizide Wirksubstanzen.

Die Verbindungen zeigen eine ausgeprägte Wirkung gegen pathogene grampositive und gramnegative Bakterien, ausserdem gegen Hefen und Schimmelpilze.